Sefuroksime Dirençli *Neisseria gonorrhoeae*'ye Bağlı Bir Üretrit Olgusu

A Case of Urethritis Caused by Cefuroxime-Resistant Neisseria gonorrhoeae

Bahar Akgün-Karapınar[1], Kutay Sarsar[1], Fatma Erdem[2], Derya Aydın[3]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Adana, Türkiye
[3]Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Neisseria gonorrhoeae, dünyada cinsel temasla bulaşan hastalıklarda saptanan en önemli patojen mikroorganizmalardandır. *N. gonorrhoeae* neden olduğu ve toplum sağlığı açısından önem arz eden infeksiyonlar dışında, özellikle son yıllarda tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle önem kazanmıştır. Son yıllarda tedavide önerilen ve sıklıkla kullanılmaya başlanan üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığın azalmasıyla birlikte, daha önceleri kullanılan penisilin, tetrasiklin, makrolid, trimetoprim-sülfametoksazol ve kinolonlar gibi antibiyotik grupları bir arada değerlendirildiğinde *N. gonorrhoeae*'nin çoklu ilaca dirençli bir bakteri haline geldiği bildirilmektedir. Bu bildiride, üretral akıntı şikayetiyle başvuran bir hastadan yapılan üretral sürüntü kültüründen Türkiye'de ilk kez izole edilen sefuroksime dirençli bir *N. gonorrhoeae* suşu bildirilmiştir.
Klimik Dergisi 2019; 32(1): 108-10.

Anahtar Sözcükler: *Neisseria gonorrhoeae*, ilaç direnci.

Abstract

Neisseria gonorrhoeae is one of the most important pathogenic microorganisms in sexually-transmitted diseases in the world. *N. gonorrhoeae* is an important problem for the community health due to the emerging resistance to antibiotics which has been used in the treatment in recent years, as well as the infections caused by it. When the antibiotic groups which were preferred in the past such as penicillins, tetracyclines, macrolides, trimethoprim-sulphametoxazole and quinolones are evaluated together, *N. gonorrhoeae* has been reported to become a multidrug-resistant organism with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins, which has been recommended in the last few years and started to be used widely. We herein present the first cefuroxime-resistant *N. gonorrhoeae* strain in Turkey, which was isolated from urethral swab culture taken from a patient presenting with complaint of urethral discharge.
Klimik Dergisi 2019; 32(1): 108-10.

Key Words: *Neisseria gonorrhoeae*, drug resistance.

Giriş

Neisseria gonorrhoeae dünyada cinsel temasla bulaşan hastalıklar arasında önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilen gonorenin etkenidir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2012'de gonore için dünya genelinde 78 milyon yeni vaka olduğu tahmininde bulunmuştur (2). *N. gonorrhoeae* erkeklerde sıklıkla üretrite neden olmakta, kadınlarda da çoğunlukla asemptomatik olup daha az sıklıkta servisit, proktit, faringeal infeksiyonlar; yenidoğanlarda ise konjonktivite neden olabilmektedir. Komplikasyon olarak pelvik inflamatuar hastalık, epididimit ve infertilite görülebilmektedir (3). *N. gonorrhoeae,* neden olduğu ve toplum sağlığı açısından önem arz eden infeksiyonlar dışında, özellikle son yıllarda tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır. Daha önceki yıllarda tedavide kullanılan penisilin, tetrasiklin, makrolid, trimetoprim-sülfametoksazol ve kinolonlara karşı direnç oranlarının artmasıyla bu antibiyotiklerin kullanımı sonlandırılmıştır ve günümüzde WHO (3) ve Amerika Birleşik Devletleri

ORCID iDs of the authors: B.A.K. 0000-0002-3470-5346; K.S. 0000-0002-6487-102X; F.E. 0000-0002-5310-313X; D.A. 0000-0002-5812-4861

Cite this article as: Akgün-Karapınar B, Sarsar K, Erdem F, Aydın D. [A case of urethritis caused by cefuroxime-resistant Neisseria gonorrhoeae]. *Klimik Derg.* 2019; 32(1): 108-10. Turkish.

4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (8-12 Kasım 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir.
Presented at the 4th National Congress of Clinical Microbiology (8-12 November 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Bahar Akgün-Karapınar, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: akgund@istanbul.edu.tr

(Geliş / Received: 30 Mayıs / May 2018; Kabul / Accepted: 16 Aralık / December 2018)
DOI: 10.5152/kd.2019.25

Tablo 1. CLSI (5,6) Önerilerine Göre *Neisseria gonorrhoeae* ATCC® 49226 ve İzole Edilen *N. gonorrhoeae* Suşu İçin Yapılan Antibiyotik Duyarlılık Testi Sonuçları

Antibiyotik	Disk Difüzyon (mm)						Minimal İnhibitor Konsantrasyon (µg/ml)					
	Kalite Kontrol Aralığı	*N. gonorrhoeae* ATCC® 49226	Sınır Değer			İzole Edilen Suş	Kalite Kontrol Aralığı	*N. gonorrhoeae* ATCC® 49226	Sınır Değer			İzole Edilen Suş
			S	I	R				S	I	R	
Penisilin	26-34	30	≥47	27-46	≤26	20 (R)	0.25-1	0.5	≤0.06	0.12-1	≥2	2 (R)
Seftriakson	39-51	50	≥35	-	-	48 (S)	0.004-0.015†	0.015	≤0.25	-	-	0.064 (S)
Sefotaksim*	-	-	-	-	-	-	0.015-0.06‡	0.016	≤0.5	-	-	0.38 (S)
Sefoksitin	33-41	36	≥28	24-27	≤23	36 (S)	0.5-2	0.5	≤2	4	≥8	1 (S)
Sefuroksim	33-41	40	≥31	26-30	≤25	22 (R)	0.25-1	0.38	≤1	2	≥4	8 (R)
Tetrasiklin	30-42	38	≥38	31-37	≤30	36 (I)	0.25-1	0.38	≤0.25	0.5-1	≥2	1 (I)
Siprofloksasin	48-58	58	≥41	28-40	≤27	6 (R)	0.001-0.008	0.002	≤0.06	0.12-0.5	≥1	>32 (R)

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute, S: duyarlı, I: orta duyarlı, R: dirençli.
*Sefotaksim için yalnızca minimal inhibitör konsantrasyon araştırılmıştır.
†CLSI 2017 (6) için 0.004-0.0016. ‡CLSI 2017 (6) için 0.016-0.06.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) (4) tarafından ikili tedavi (seftriakson + azitromisin, sefiksim + azitromisin) ya da tekli tedavi (seftriakson, sefiksim, spektinomisin) önerilmektedir. Son yıllarda tedavide önerilen ve sıklıkla kullanılmaya başlanan 3. kuşak sefalosporinlere de azalmış duyarlılık gelişmesiyle birlikte, yukarıda sözü edilen antibiyotik grupları bir arada değerlendirildiğinde *N. gonorrhoeae*'nin çoklu ilaca dirençli bir bakteri haline geldiği bildirilmektedir (1). Bu bildiride, üretral akıntı şikayetiyle başvuran hastadan alınan üretral sürüntü kültüründen izole edilen, Türkiye'de ilk sefuroksime dirençli *N. gonorrhoeae* suşu sunulmaktadır.

Olgu

Otuz altı yaşındaki erkek hasta, pürülan üretral akıntı şikayetiyle Ekim 2013 tarihinde Üroloji Polikliniği'ne başvurmuştur. Hastadan üretral sürüntü kültürü ve idrarda *Ureaplasma* kültürü isteği yapılmıştır. Üretral sürüntüden yapılan Gram boyamasında çok sayıda polimorf nüveli lökositin yanı sıra, hücrelerin aralarında ve içlerinde Gram-negatif diplokoklar görülmüştür. Kültür, Thayer-Martin besiyeri ve GC Agar Base (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) ile hazırlanan çikolata agarında yapılmıştır. Kültürde üreyen oksidaz- ve katalaz-pozitif Gram-negatif diplokoklar, API® NH (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ile *Neisseria gonorrhoeae* olarak idantifiye edilmiştir. Suşun idantifikasyonu, 2017 yılında MALDI-TOF MS (VITEK® MS, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) yöntemiyle de *N. gonorrhoeae* olarak doğrulanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (5) önerilerine göre, GC Agar Base ve %1 IsoVitaleX™ (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) içeren besiyerinde penisilin, sefuroksim, seftriakson, sefoksitin, siprofloksasin ve tetrasiklin için disk difüzyon yöntemiyle ve penisilin, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, sefoksitin, siprofloksasin ve tetrasiklin için minimal inhibitor konsantrasyon (MİK) tayin edilmek üzere gradyan testi (Etest®, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) yöntemiyle araştırılmıştır. Antibiyotiklere duyarlılık sonuçları Tablo 1'de belirtilmiştir. Sonuç olarak suş, penisilin, sefuroksim ve siprofloksasine dirençli olarak saptanmıştır (5,6). β-laktamaz testi nitrosefin (BBL™ Cefinase™, Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) diskleriyle yapılmış ve negatif sonuç vermiştir. Hastada ayrıca Mycoplasma IST2® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ile genital *Ureaplasma* kültürü yapılmış ve *U. urealyticum* (>10^4 ccu/ml) üremesi saptanmış; suş, doksisiklin, eritromisin ve klaritromisine duyarlı; tetrasiklin ve ofloksasine orta duyarlı; siprofloksasine dirençli olarak bulunmuştur. Hastaya uygulanan tedavi için hastane kayıtlarına ulaşılamamıştır. Bu arada aynı hastanın Aralık 2016'da yine akıntı şikayetiyle başvurduğu üroloji polikliniğinden istenen üretral kültüründe yine *N. gonorrhoeae* izole edildiği; reinfeksiyondan sorumlu olan bu suşun ise yukarıda anlatılan prosedürlerin aynısı uygulanarak penisilin, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, sefoksitin, ofloksasin, siprofloksasine duyarlı; tetrasikline orta duyarlı olarak bulunduğu dikkati çekmiştir.

İrdeleme

1986 yılından bu yana CDC tarafından yürütülen Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP)'te belirtildiği üzere gonore, uygun tedavi yöntemlerine rağmen ABD'de 2015

yılında cinsel yolla bulaşan hastalıklar içinde ikinci sıklıkta bildirimi yapılan hastalık olmuştur (7). Tedavide önerilen antibiyotikler içindeki geniş spektrumlu sefalosporin olan seftriakson ve sefiksime azalan duyarlılık, en sık penisilin bağlayan protein 2 (PBP2) kodlayan *penA* geni değişikliğiyle, bunun yanında da MtrC-MtrD-MtrE eflüks pompası ve *porB1b* porin mutasyonlarıyla meydana gelmektedir (8-10). 1990'lı yıllardan başlayarak WHO Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (WHO GASP) ve diğer ülkelere ait ulusal sürveyans programlarıyla birlikte antibiyotik direnci dünya çapında izlenmektedir. Bu çalışmalarda penisilin, tetrasiklin, siprofloksasin ve azitromisine direncin yanı sıra sefalosporinlere azalmış duyarlılık ve direncin önem arz ettiği bildirilmektedir. 2014 yılında 45 ülkeden 23 (%51)'ünde sefalosporinlere azalmış duyarlılık ve direnç bildirilmiştir. Avrupa'da sefiksime direnç %2 olarak saptanmıştır (11). GISP projesinde ise CLSI bir direnç sınır değeri tanımlamadığı için her sene seftriakson ve sefiksim için azalmış duyarlılık ve yükselmiş MİK değerleri belirlenmektedir. Yükselen MİK değerleri oranları sefiksim (≥0.25 µg/ml) için 2011'de %1.4, 2013'te %0.4, 2015'te %0.5; seftriakson (≥0.125 µg/ml) için de 2011'de %0.4, 2013'te %0.05, 2015'te %0.3 arasında değişmiştir (7,12).

Japonya'da 2009, Fransa'da 2010, İspanya'da 2012, Avustralya'da 2013 yıllarında seftriakson da dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır (8-10,13). Olgumuzda saptanan suş gibi 2012'de Sri Lanka'da da seftriaksona duyarlıyken sefuroksime (MİK 8 µg/lt) yüksek düzeyde dirençli bir suş bildirilmiştir (14). Porto Riko'da 2015'te, seftriaksona yüksek düzey dirençli olarak ilk suş bildirilmiş, 2016 yılında Arjantin'de yine seftriakson ve sefiksime dirençli suş bildirilmiştir (15). Siprofloksasine duyarlı olan bu suşta penisilin, tetrasiklin, azitromisin direnci de saptanmıştır. Arjantin'de geniş spektrumlu sefalosporinlere direncin 2011'de %1.1'den 2014'te %5.6'ya çıktığı bildirilmektedir (16).

Sonuç olarak olgumuzda penisilin, sefuroksim ve siprofloksasine direnç ve tetrasikline orta derecede direnç saptanmasıyla ülkemizde de *N. gonorrhoeae*'de geniş spektrumlu sefalosporin direnci ve bununla birlikte çoklu ilaç direncinin beklenmesi gerektiği görülmektedir. Dirençli suşların yaygınlaşmasının önlenmesi için politikalar geliştirilmesi gerektiğini ve *N. gonorrhoeae'*de antibiyotik direncinin *in vitro* olarak izlenmesinin bu politikalarda önemli yeri olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Department of Reproductive Health and Research. Emergence of multi-drug resistant Neisseria gonorrhoeae –Threat of global rise in untreatable sexually transmitted infections. Fact Sheet [İnternet]. Geneva: World Health Organization [erişim 29 Mayıs 2018]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70603/WHO_RHR_11.14_eng.pdf.
2. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, *et al.* Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143304.
3. World Health Organization. *WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae.* Geneva: WHO, 2016: 17-21.
4. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64(RR-03): 1-137.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 22nd ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2012.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 27th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2017.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Supplement and Profiles.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.
8. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, *et al.* Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(7): 3538-45. **[CrossRef]**
9. Cámara J, Serra J, Ayats J, *et al.* Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(8): 1858-60. **[CrossRef]**
10. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(3): 1273-80. **[CrossRef]**
11. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, *et al.* Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med*. 2017; 14(7): e1002344.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2013 [İnternet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services [erişim 29 Mayıs 2018]. https://www.cdc.gov/std/stats/archive/Surv2013-Print.pdf.
13. Lahra MM, Ryder N, Whiley DM. A new multidrug-resistant strain of Neisseria gonorrhoeae in Australia. *N Engl J Med.* 2014; 371(19): 1850-1. **[CrossRef]**
14. Abeygunasekera N, Gardi S, Mananwatte S. First reported case of cefuroxime resistant Neisseria gonorrhoeae in Sri Lanka. *Sri Lanka J Venereol*. 2012; 3(1): 52-3. **[CrossRef]**
15. Scharbaai-Vázquez R, González-Caraballo AL, Torres-Bauzá LJ. Ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae, Puerto Rico [Letter]. *Sex Transm Infect*. 2015; 91(2): 99. **[CrossRef]**
16. Gianecini R, Oviedo C, Stafforini G, Galarza P. Neisseria gonorrhoeae resistant to ceftriaxone and cefixime, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(6): 1139-41. **[CrossRef]**